



**KATEDRA I KLINIKA POŁOŻNICTWA I PERINATOLOGII  
UNIwersytetu Medycznego w Lublinie  
DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND PERINATOLOGY  
MEDICAL UNIVERSITY OF LUBLIN  
p.o. Kierownika Kliniki (Head of Department):  
Prof. zw. dr hab. n. med. Bożena Leszczyńska-Gorzelał**

---

Adres (Address):  
ul. Jaczewskiego 8  
20-090 LUBLIN, POLAND  
tel.: (81) 724-47-69  
fax: (81) 724-48-41  
e-mail: perinat@umlub.pl

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ  
MGR FARM. ANNY SIEMIĄTKOWSKIEJ  
pt. „OCENA FUNKCJI DEHYDROGENAZY 11 $\beta$ -HYDROKSYSTEROIDOWEJ TYPU 2  
W CIĄŻY POWIKŁANEJ NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr farm. Anny Siemiątkowskiej dotyczy oceny funkcji dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej typu 2 w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym. W mojej ocenie temat pracy jest nowatorski i bardzo istotny przede wszystkim z poznawczego punktu widzenia, i w przyszłości, dzięki upowszechnieniu zaawansowanych metod diagnostyki laboratoryjnej, zaproponowania skutecznych schematów predykcji rozwoju nadciśnienia w ciąży. Codziennie wielu lekarzy staje przed istotnym klinicznie problemem odpowiednio wczesnej predykcji rozwoju nadciśnienia w ciąży i wdrożenia skutecznej profilaktyki. Aktualnie częstość występowania nadciśnienia w ciąży jest szacowana na ok. 5 do 8 procent i problem ten jest związany z szeregiem następstw tak medycznych (konieczność diagnostyki i leczenia), psychicznych związanych z przewlekłym stresem dla rodziców, jak i finansowych (koszt badań diagnostycznych, hospitalizacji ciężarnej i noworodka, i absencji w pracy). Najistotniejszy jest jednak fakt, że konsekwencje pojawienia się nadciśnienia w ciąży rzutują w sposób istotny na przyszły rozwój dziecka i występowanie w życiu dorosłym chorób cywilizacyjnych – częściej opisywany jest zespół

metaboliczny, cukrzyca t.2, choroby sercowo-naczyniowe, a nawet zaburzenia psychiczne w tym depresja i ADHD. Kobiety, u których w ciąży pojawiło się nadciśnienie tętnicze, są narażone w przyszłości na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy 2 typu, depresji i przedwczesnego zgonu. Z uwagi na dynamiczny rozwój diagnostyki laboratoryjnej: immunologicznej, biochemicznej oraz metod molekularnych można mieć nadzieję, że klinicyści dostaną do ręki narzędzie diagnostyczne, które ułatwi predykcję tego powikłania, a być może także wyjaśni etiologię jego występowania. W tym aspekcie temat pracy podjęty przez Doktorantkę jest niezmiernie ważny z naukowego i klinicznego punktu widzenia, a jej wyniki w istotny sposób mogą poszerzyć wiedzę na temat etiologii schorzeń nadciśnieniowych w ciąży i wpłynąć na schemat postępowania diagnostycznego i profilaktycznego.

Rozprawa doktorska mgr farm. Anny Siemiątkowskiej posiada 223 strony wydruku komputerowego i zawiera imponujący materiał ilustracyjny: 25 tabel ujętych w treści rozprawy i 10 w formie załączników, 27 rycin w tekście i 4 w załącznikach, które są przejrzyste i zaprojektowane z niezwykłą dbałością. Piśmiennictwo obejmuje aż 274 pozycje zagraniczne i polskie, w zdecydowanej większości opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, które zostały prawidłowo zacytowane w tekście rozprawy. Praca jest napisana piękną polszczyzną, w sposób jasny i co należy podkreślić z uwagi na przedmiot rozprawy, zrozumiały oraz niezwykle starannie przygotowana edytorsko. Ogromnym atutem pracy jest przejrzyste i czytelne przedstawienie w formie wykresów i rycin imponującej liczby uzyskanych wyników badań.

Celem przeprowadzonych przez Doktorantkę badań była ocena funkcji dehydrogenazy  $11\beta$ -hydroksysteroidowej typu 2 – nerkowej w ciąży powikłanej różnymi typami nadciśnienia tętniczego. Doktorantka określiła główny cel badawczy w sposób jasny. Dodatkowo wyznaczyła zadania badawcze, mające na celu umożliwienie kompleksowej analizy zaburzeń w gospodarce glikokortykosteroidów w populacji badanej. Takie podejście badawcze, stawiające zadania przekrojowo, zasługuje na szczególne uznanie.

Praca doktorska mgr farm. Anny Siemiątkowskiej ma typowy układ i obejmuje rozdziały: wstęp, część teoretyczną, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski oraz bibliografię i streszczenie w języku polskim i angielskim. Dużym atutem pracy jest dodanie spisu

umieszczonych w tekście skrótów, tabel, rycin oraz załączników, które są cennym uzupełnieniem rozdziału wyniki.

We „Wstępie” Doktorantka bardzo syntetycznie przedstawia rodzaje nadciśnienia w ciąży i uzasadnia wybór głównego celu badawczego. Bardzo obszerna „Część teoretyczna” (liczy 63 strony) to bardzo wnikliwy przegląd literatury dotyczący nadciśnienia w ciąży i jego klasyfikacji oraz metabolizmu i roli glikokortykosteroidów w ciąży i jej powikłaniach. Zgodnie z najnowszymi klasyfikacjami, nie powinno się używać terminu PIH – pregnancy induced hypertension; Doktorantka posługuje się tym określeniem, ale w sposób przekonujący tłumaczy jego użycie. Trudno jednak zgodzić się z mgr farm. Anną Siemiątkowską w kwestii braku dokładnych kryteriów diagnostycznych dla rozpoznania łagodnego i ciężkiego stanu przedzucawkowego. Takie kryteria są i mają one bardzo istotne znaczenie kliniczne – pozwalają na podjęcie decyzji terapeutycznych i zakończenia ciąży w odpowiednim czasie. Autorka prezentuje możliwe czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia w ciąży oraz szczegółowo etiopatogenezę nadciśnienia ciążowego i stanu przedzucawkowego, omawiając przy tym szczegółowo problemy płodowe, matczyne i łożyskowe. Na pochwałę zasługuje część, która omawia powikłania ciąży z nadciśnieniem tętniczym i konsekwencje dla płodu i noworodka oraz konsekwencje zdrowotne w późniejszym życiu. Bardzo drobiazgowo Doktorantka omawia glikokortykosteroidy (GKS): ich budowę chemiczną i biosyntezę, regulację wydzielania i ich transport, mechanizm działania i rolę glikokortykosteroidów – rola GKS w organizmie w bardzo przejrzystej formie została przedstawiona w Tabeli 2. Równie wyczerpująco i w sposób przystępny omawia stany chorobowe związane z zaburzoną aktywnością głównego badanego enzymu - dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej typu 1 i 2. W dojrzały sposób analizuje aktualne piśmiennictwo dotyczące zaburzeń aktywności tego enzymu w ciąży prawidłowej oraz powikłanej rozwojem nadciśnienia tętniczego i zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. Doktorantka, po wnikliwej analizie dostępnej literatury, zadaje ważne pytanie: czy zaburzenia metabolizmu glikokortykosteroidów są skutkiem czy przyczyną rozwoju stanu przedzucawkowego. Cenne jest przedstawienie przez Autorkę uzasadnienia wyboru celu rozprawy doktorskiej niespójnymi danymi literaturowymi dotyczącymi aktywności dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej w powikłaniach ciąży takich jak stan przedzucawkowy i zahamowanie wzrastania

wewnątrzmacicznego płodu. Wstęp rozprawy jest obszerny i doskonale wprowadza w problematykę badań. Może stanowić samodzielną, wartościową publikację.

W rozdziale „Materiał i metodyka ” mgr farm. Anna Siemiątkowska przedstawia bardzo szczegółowo metodykę przeprowadzonych badań. W grupie badawczej znalazła się bardzo duża liczba kobiet - z chorobą nadciśnieniową w ciąży: nadciśnieniem przewlekłym (n=29), nadciśnieniem ciążowym (N=47) i stanem przedrzucawkowym (n=43), które Doktorantka zdefiniowała jako obecność nadciśnienia i znamiennego białkomoczu. W grupie badanej znalazły się także ciężarne z IUGR (n=29), chociaż ocena funkcji dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej w tej grupie pacjentek nie była wymieniona jako jeden z celów badawczych Doktorantki, a zakwalifikowanie ostateczne do grupy badanej było przeprowadzane po porodzie. Bardzo dokładnie Doktorantka kwalifikowała pacjentki do grupy badanej i kontrolnej. Zastanawia jednak fakt, że w grupie kontrolnej (n=64) znalazło się aż 6 pacjentek leczonych werapamilem, 2 metoprololem i 1 nitrendypiną. Autorka bardzo szczegółowo opisuje wszystkie etapy prowadzonych badań z przedstawieniem wszystkich odczynników i wykorzystanego drobnego sprzętu laboratoryjnego oraz wykorzystane metody statystyczne, które zostały prawidłowo dobrane. Na szczególne uznanie zasługuje wykorzystanie przez Doktorantkę niezwykle skomplikowanych, zaawansowanych i wysublimowanych metod laboratoryjnych, co dowodzi dojrzałości Autorki jako naukowca i jej niezwykłej pracowitości. Z uwagi na szczegółową kategoryzację grupy badanej, Doktorantka zmierzyła się z ogromną liczbą uzyskanych wyników, które, co zasługuje na szczególne podkreślenie, przedstawiła w formie czytelnych i przejrzystych tabel oraz rycin.

Prezentowana rozprawa doktorska bardzo szczegółowo oceniła gospodarkę glikokortykosteroidów w ciąży u kobiet z różnymi typami nadciśnienia tętniczego. Magister farmacji Anna Siemiątkowska na podstawie przeprowadzonych badań wykazała, że u kobiet z nadciśnieniem ciążowym i stanem przedrzucawkowym dochodzi do znacznych zaburzeń w gospodarce glikokortykosteroidów, które nieobecne są w przypadku nadciśnienia przewlekłego. Preeklampsja i nadciśnienie ciążowe wiążą się z nasileniem metabolizmu kortyzolu i istotnie zwiększoną aktywnością nerkowej

 4

dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej, ale zmiany te są istotnie bardziej nasilone w przypadku stanu przedrzucawkowego, co Doktorantka wiąże z prawdopodobnym różnym podłożem etiopatogenetycznym lub nasileniem zmian w tych przypadkach nadciśnienia w ciąży. Wynik ten jest zaskakujący, ponieważ dane literaturowe wskazują raczej na zmniejszoną aktywność tego enzymu w preeklampsji. Autorka zaobserwowała w przypadku stanu przedrzucawkowego niższe stężenia poranne kortyzolu, które mogą odzwierciedlać zaburzenie funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, nieobecne w grupie ciężarnych z nadciśnieniem przewlekłym. Dodatkowo w tej grupie ciężarnych Doktorantka wykazała zwiększony stosunek THTFStot/THTESTot co może odzwierciedlać nasiloną aktywność dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej, która odpowiada za regenerację kortyzolu. Dodatkowo, wartość tego współczynnika korelował ujemnie z masą urodzeniową noworodka, co może świadczyć o wpływie nieprawidłowego metabolizmu kortyzolu na proces wzrastania płodu. Autorka ma świadomość problemów związanych z oceną gospodarki glikokortykosteroidów w przebiegu ciąży z uwagi na zmieniające się w czasie jej trwania stężenia kortyzolu oraz dodatkowe źródła enzymów metabolizujących glikokortykosteroidy. Analizowane przez Doktorantkę w przedstawionej mi do oceny rozprawie doktorskiej zaburzenia metabolizmu glikokortykosteroidów u kobiet z różnymi typami nadciśnienia w przebiegu ciąży i w przypadku zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania płodu były po raz pierwszy przedmiotem tak szerokiego projektu badawczego, co dowodzi wybitnie odkrywczego i nowatorskiego charakteru prowadzonych przez Autorkę badań.

W rozdziale stanowiącym podsumowanie i dyskusję wyników mgr farm. Anna Siemiątkowska w przejrzysty i szczegółowy sposób przedstawia uzyskane przez siebie najistotniejsze wyniki badań i konfrontuje je z literaturą przedmiotu. W sposób wskazujący na dużą dojrzałość jako naukowca interpretuje wyniki badań własnych i uzasadnia różnice z badaniami innych autorów. Wskazuje także potrzebę prowadzenia dalszych badań nad metabolizmem glikokortykosteroidów w ciążach powikłanych preeklampsją i nadciśnieniem ciążowym, które miałyby rozstrzygnąć czy jego zaburzenia są przyczyną czy też konsekwencją tych powikłań ciąży. Świadczy to o dużej dojrzałości Doktorantki jako naukowca, zdającego sobie sprawę z ograniczeń przeprowadzonych badań.



Wnioski końcowe w liczbie 8 odpowiadają założonym celom badawczym. Sformułowane zostały w sposób jasny i wynikają bezpośrednio z przeprowadzonych badań.

W podsumowaniu stwierdzam, że Doktorantka w pełni zrealizowała postawione sobie zadanie badawcze. Pragnę zwrócić uwagę i podkreślić ogromny poznawczy aspekt badań przeprowadzonych przez mgr farm Annę Siemiątkowską. Określenie zaburzeń metabolizmu glikokortykosteroidów ze szczególnym uwzględnieniem roli dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksyteroidowej w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym i zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu w istotny sposób poszerza wiedzę na ten temat. Związek między zaburzeniami metabolizmu glikokortykosteroidów a powikłaniami ciąży takimi jak IUGR, preeklampsja, nadciśnienie ciążowe jest opisywany w licznych pracach, ale ostateczne mechanizmy tłumaczące te relacje nie zostały jak dotąd wyjaśnione. Najistotniejsza z klinicznego punktu widzenia byłaby odpowiedź na pytanie o możliwość korygowania tych zaburzeń w celu skutecznej profilaktyki wyżej wymienionych stanów, o ile są one przyczyną ich rozwoju. Ujęte w rozprawie rozważania teoretyczne dotyczące różnych typów nadciśnienia w ciąży, jego następstw dla matki i dziecka, a także szczegółowe przedstawienie metabolizmu i roli glikokortykosteroidów w ciąży są doskonałym źródłem wiedzy, przydatnej także w praktyce klinicznej.

Magister farmacji Anna Siemiątkowska dowiodła swej dojrzałości jako naukowiec, a przygotowana przez nią rozprawa pt. „Ocena funkcji dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksyteroidowej typu 2 w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym” spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom na stopień doktorski.

**W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie**

 6

**mgr farm Anny Siemiątkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie rozprawy.**

Lublin, 20.11.2017r.

*Prof.zw. dr n.med. Bożena Leszczyńska-Gorzelak*

p.o. Kierownika  
Katedry i Kliniki Położnictwa i Perinatologii  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
*B. Leszczyńska-Gorzelak*  
prof. dr hab. n.med. Bożena Leszczyńska-Gorzelak